

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa[®])

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	16
Tabelle 2-A: Wirkmechanismen verfügbarer Antiepileptika.....	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Entwicklung antikonvulsiver Wirkstoffe (Brodie und Sills 2011; Löscher und Schmidt 2011), modifiziert.....	13
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs)
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca ²⁺	Kalzium
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
FE	Fokale Epilepsie
GABA	γ -Aminobuttersäure (engl. γ -aminobutyric acid)
IGE	Idiopathisch Generalisierte Epilepsien
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MES	Maximaler Elektroschock
MT	Monotherapie
Na ⁺	Natrium
n.k.	Nicht kategorisiert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PDS	Paroxysmal Depolarization Shift
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Perampanel
Markenname:	Fycompa®
ATC-Code:	N03AX22

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9648263	EU/1/12/776/001	2 mg	7 Filmtabletten
9648292	EU/1/12/776/002	4 mg	7 Filmtabletten
9648300	EU/1/12/776/003	4 mg	28 Filmtabletten
9648317	EU/1/12/776/004	4 mg	84 Filmtabletten
9648323	EU/1/12/776/006	6 mg	28 Filmtabletten
9648346	EU/1/12/776/007	6 mg	84 Filmtabletten
9648352	EU/1/12/776/009	8 mg	28 Filmtabletten
9648369	EU/1/12/776/010	8mg	84 Filmtabletten
9648406	EU/1/12/776/012	10 mg	28 Filmtabletten
9648412	EU/1/12/776/013	10 mg	84 Filmtabletten
9648429	EU/1/12/776/015	12 mg	28 Filmtabletten
9648435	EU/1/12/776/016	12 mg	84 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Perampanel ist ein oral aktiver, nicht-kompetitiver und hoch selektiver α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - AMPA)-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie. Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am AMPA-Rezeptor begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität unterdrücken kann. Perampanel ist damit der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist.

Rolle des AMPA-Rezeptors

Glutamat ist als primärer exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn an der Pathogenese verschiedenster neurologischer Störungen inklusive Epilepsie beteiligt (Lees 2000). Infolge neuronaler Erregung wird Glutamat aus synaptischen Vesikeln der Präsynapse in den synaptischen Spalt entlassen. Dort entfaltet es seine Wirkung mit der Bindung an ionotropen Rezeptoren der Postsynapse, welche als drei verschiedene Typen vorliegen (Lees 2000; Rogawski 2011):

- AMPA-Rezeptoren
- Kainat-Rezeptoren
- NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren

Die Bindung von Glutamat an die genannten Rezeptoren öffnet diese für den Einstrom von Natrium- und Kalziumkationen (Na^+ , Ca^{2+}), was in einer kurzzeitigen Depolarisation, dem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP), resultiert (Rogawski 2011). Ist die Balance zwischen neuronaler Erregung und Hemmung gestört, wie z.B. bei Epilepsie, kommt es zu einer exzessiven Glutamat-Ausschüttung und in Folge zu einer Überaktivierung des AMPA-Rezeptors, wodurch das physiologische EPSP zu einem pathologischen epileptiformen Signal (paroxysmal depolarization shift, PDS) verändert wird. Das synchrone Auftreten dieser pathologischen epileptiformen Signale in einer Gruppe von Neuronen lässt sich im Elektroenzephalogramm (EEG) als interiktale Spikes nachweisen (Acharya 2002). Die Überaktivierung des AMPA-Rezeptors ist dabei sowohl für die Initiierung als auch für die Aufrechterhaltung von epileptiformer Erregung und damit von Krampfanfällen bedeutsam (Lees 2000). Durch die Blockierung des AMPA-Rezeptors wird die überschießende glutamaterge Signalübertragung und die Generierung pathologischer Erregungsmuster gehemmt (Meldrum und Rogawski 2007).

NMDA-Rezeptorantagonisten hatten in klinischen Studien psychoaktive Nebenwirkungen wie schizophrenieartige Symptome und kognitive Störungen erzeugt. Für AMPA-Rezeptorantagonisten scheint diese Problematik nicht zu bestehen (Meldrum und Rogawski 2007).

Bei verlängerten Krampfanfällen und beim Status epilepticus können extrem hohe Glutamatkonzentrationen auftreten, die durch Kalzium vermittelte toxische Wirkungen, die sogenannte Glutamatoxizität, entfalten. Es gibt Hinweise darauf, dass AMPA-Rezeptorantagonisten unabhängig vom antiepileptischen Effekt auch neuroprotektiv wirken könnten (Lees 2000).

In einer klinischen Studie ergaben sich Hinweise auf antiepileptische Wirkung bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen für den nicht-kompetitiven AMPA-Rezeptorantagonist Talampanel (Chappell et al. 2002). Der Effekt war allerdings mit Nebenwirkungen verbunden (Ataxie, Schwindel), die mit Spitzen in der Plasmakonzentration korreliert waren. Durch die kurze Halbwertszeit von Talampanel war eine 3-mal tägliche Gabe der Substanz mit entsprechend wiederholten Plasmakonzentrationsspitzen notwendig. Für einen AMPA-Rezeptorantagonisten mit längerer Halbwertszeit, bei dem durch tägliche Mehrfachgaben bedingte wiederholte Plasmakonzentrationsspitzen vermieden werden können, kann eine bessere Verträglichkeit bei guter antiepileptischer Wirkung erwartet werden (Hanada et al. 2011).

Wirkmechanismus von Perampanel

Perampanel wirkt hoch selektiv als Antagonist auf AMPA-Rezeptoren, sodass der Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} Ionen über AMPA-Rezeptoren ins postsynaptische Neuron unterdrückt wird (Rogawski 2011). Die Selektivität wurde in zwei Bindungsassays mit 63 bzw. 86 Rezeptoren, Enzymen und anderen zellulären Targets nachgewiesen (Eisai Inc. 2011). In vitro Studien zeigten, dass Perampanel den AMPA-, aber nicht den NMDA-induzierten Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration hemmt (Hanada et al. 2011).

Die Bindung von Perampanel am AMPA-Rezeptor wird nur geringfügig durch hohe AMPA- oder Glutamatkonzentrationen vermindert und auch durch den kompetitiven AMPA-Rezeptorantagonist NBQX nicht wesentlich beeinflusst (Hanada et al. 2011). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Perampanel bezogen auf diese Moleküle keine kompetitive Bindung mit dem Glutamatrezeptor eingeht. Entsprechend kann ein Ligand, wie in diesem Fall Perampanel, in einer sogenannten nicht-kompetitiven Bindung nicht konzentrationsabhängig aus seiner Rezeptorbindung verdrängt werden. Dieser Befund wird unterstützt durch die dosisabhängige Verringerung der Rezeptorbindung durch nicht-kompetitive AMPA-Rezeptorantagonisten wie GYK152466 und CP465022 (Hanada et al. 2011). Folglich wird von einer nicht-kompetitiven Bindung von Perampanel an den Rezeptor ausgegangen. Dies ist insofern von besonderer Bedeutung, als dass die Wirkung von Perampanel auf die glutamaterge Signalübertragung nicht durch hohe Glutamatkonzentrationen, die kennzeichnend für epileptische Hyperexzitation sind, eingeschränkt wird (Rogawski 2011). Damit ist eine bessere antiepileptische Wirkung gegenüber einer kompetitiven Bindung möglich (Yamaguchi et al. 1993). Die antiepileptische Wirkung von Perampanel wurde in unterschiedlichen etablierten Tiermodellen geprüft und sowohl für fokale (Amygdala Kindling in Sprague-Dawley Ratten) als auch für generalisierte Anfallsformen (Maximaler Elektroschock (MES), bzw. Pentylenetetrazol-induzierte und audiogen ausgelöste Krampfanfälle in Mäusen) gezeigt (Hanada et al. 2011; Löscher 2002; Löscher und Schmidt 1988).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) klassifizieren die AEDs in 3 Gruppen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008):

- Gruppe I: häufig eingesetzte AEDs
- Gruppe II: Benzodiazepine (zur Akuttherapie)
- Gruppe III: selten oder bei speziellen Indikationen eingesetzte AEDs

Diesen Kategorien folgend gibt die folgende Tabelle eine Übersicht über die derzeit in Deutschland zur Behandlung von Epilepsie verfügbaren AEDs. Darin werden alle Wirkstoffe aufgeführt, welche in der DGN-Leitlinie als Medikamente zur Anfallskontrolle genannt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Nicht aufgeführt wurden in der DGN-Leitlinie genannte Wirkstoffe, die nicht für die Behandlung fokaler Krampfanfälle eingesetzt werden. Die Auflistung wurde um Wirkstoffe ergänzt, die in der DGN-Leitlinie noch nicht aufgeführt wurden (Eslicarbazepinacetat, Lacosamid, Retigabin).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-A: Wirkmechanismen verfügbarer Antiepileptika

Kategorie DGN (DGN 2008)	Substanzname	Wirkmechanismus	Zulassung
Ältere AEDs			
I	Carbamazepin	Na ⁺ -Kanal Blocker (schnelle Inaktivierung)	MT, FE
	Phenobarbital	GABAerg (verlängert Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	MT, FE, IGE
	Phenytoin	Na ⁺ -Kanal Blocker (schnelle Inaktivierung)	MT, FE, +
	Valproat	Multiple Mechanismen	MT, FE, IGE
II	Clobazam	GABAerg (häufigere Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	FE, IGE
	Clonazepam	GABAerg (häufigere Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	FE, IGE
III	Acetazolamid	Hemmt Carboanhydrase	Epilepsie (FI Diamox)
	Mesuximid	Unbekannt	MT, IGE, FE (Add-on)
	Primidon	GABAerg (verlängert Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	MT, FE, IGE
Moderne (neuere) AEDs			
I	Gabapentin	Ca ²⁺ -Kanal Blocker (hohe Spannung)	MT, FE, (+)
	Lamotrigin	Na ⁺ -Kanal Blocker (schnelle Inaktivierung)	MT, FE, IGE
	Levetiracetam	Bindet an das synaptische Vesikelprotein SV2A	MT, FE, IGE (Add-on)
	Oxcarbazepin	Na ⁺ -Kanal Inaktivierung	MT, FE, +
	Pregabalin	Ca ²⁺ -Kanal Blocker (hohe Spannung)	Add-on, FE
	Topiramat	Multiple Mechanismen	MT, FE, IGE
	Zonisamid	Multiple Mechanismen	Add-on, MT, FE
III	Felbammat	Multiple Mechanismen	MT, nur LGS
	Tiagabin	GABAerg (blockiert synaptische GABA Wiederaufnahme)	Add-on, FE
	Vigabatrin	GABAerg (hemmt GABA Transaminase)	Add-on, FE, (+)
n.k.	Eslicarbazepinacetat	Na ⁺ -Kanal Blocker (schnelle Inaktivierung)	Add-on, FE
	Lacosamid	Na ⁺ -Kanal Blocker (langsame Inaktivierung)	Add-on, FE
	Retigabin	Öffnet K ⁺ -Kanäle	Add-on, FE
+: Kann Anfälle bei idiopathisch generalisierter Epilepsie provozieren GABA: Gamma Amino Buttersäure (Acid) MT: Monotherapie IGE: Idiopathisch Generalisierte Epilepsien n.k. nicht kategorisiert			
FE: Fokale Epilepsie LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom			

Quelle: (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; Eisai Limited 2012; Kwan et al. 2011), modifiziert

Die antiepileptische Wirkung bisher verfügbarer AEDs wird auf die folgenden Wirkmechanismen zurückgeführt (Kwan et al. 2001):

1. Regulierung spannungsabhängiger Ionenkanäle
 - a. Natrium
 - b. Kalzium
 - c. Kalium
2. Verstärkte synaptische Hemmung/GABAerge Inhibition
3. Reduzierte (glutamaterge) synaptische Erregung

1) Regulierung spannungsabhängiger Ionenkanäle

Die Erregbarkeit von Neuronen wird kritisch von spannungsabhängigen Na^+ -, Ca^{2+} - und K^+ -Kanälen determiniert. Die Funktionsfähigkeit dieser Kanäle und deren Einschränkungen sind wesentliche Faktoren bei der Entstehung von Aktionspotenzialen, der Signalübertragung sowie bei der Entwicklung epileptischer Entladungen (Meldrum und Rogawski 2007; Ragsdale und Avoli 1998). Zusätzlich spielen spannungsabhängige Ionenkanäle eine Rolle bei der Ausschüttung von Neurotransmittern bei der synaptischen Signalübertragung.

Natrium

AEDs können Na^+ -Kanäle spannungs- und dosisabhängig blockieren, indem sie vorwiegend im inaktiven Zustand des Na^+ -Kanals binden, die Konformationsänderung des Kanals in den aktivierbaren Zustand verlangsamen und damit die Auslösung hochfrequenter Aktionspotentiale verhindern (Meldrum und Rogawski 2007). Durch die dadurch unterbundene Erregungsweiterleitung wird eine vermehrte Ausschüttung von Neurotransmittern, wie sie beim epileptischen Anfall auftritt, verringert. Die Weiterleitung epileptiformer Reize wird somit reduziert.

Kalzium

Kalziumkanäle regulieren den Ca^{2+} -Einstrom durch neuronale Membranen. Ihre Konzentration beeinflusst die Aktivierung von Neurotransmittern (vor allem Glutamat) aus präsynaptischen Nervenendigungen in den synaptischen Spalt (Meldrum und Rogawski 2007). Die antikonvulsive Wirkung durch die Blockierung von Ca^{2+} -Kanälen beruht auf der reduzierten Transmitterfreisetzung. Durch niedrige Spannungen aktivierbare Ca^{2+} -Kanäle haben keinen Einfluss auf die Neurotransmissionsprozesse bei fokalen epileptischen Anfällen. Sie sind Ziel von AEDs gegen Absence-Anfälle (Meldrum und Rogawski 2007).

Kalium

Die Aktivierung von Kaliumkanälen dient der Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials. Mittels Kaliumkanälen kann die Erregbarkeit von Neuronen kontrolliert werden. Die Wirkung von Kaliumkanal-Agonisten beruht auf der erschwerten Generierung von Aktionspotentialen und damit auch der erschwerten Auslösung von epileptiformen Entladungen.

2) *Verstärkte synaptische Hemmung/GABAerge Inhibition*

Zusätzlich zur Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle zielt das zweite Wirkprinzip von AEDs auf die Verstärkung synaptischer Hemmung. Im Fokus dieses Wirkprinzips steht der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn: γ -Aminobuttersäure (engl. γ -aminobutyric acid (GABA)). Zur Erhöhung der synaptischen GABA-Konzentration bewirken AEDs entweder eine Hemmung des GABA-Abbaus, die Reduktion der GABA-Resorption aus dem synaptischen Spalt oder die Enzymaktivierung zur Verstärkung der GABA-Synthese (Kwan et al. 2001). Zusätzlich zum Prinzip der erhöhten GABA-Konzentration kann auch in die Funktionsweise der GABA-Rezeptoren eingegriffen werden. Weiterhin können Benzodiazepine die Wirkung von GABA an GABA-Rezeptoren modulieren, indem sie die Öffnungsfrequenz oder -dauer des Rezeptors verlängern (Brodie und Sills 2011).

3) *Reduzierte synaptische Erregung*

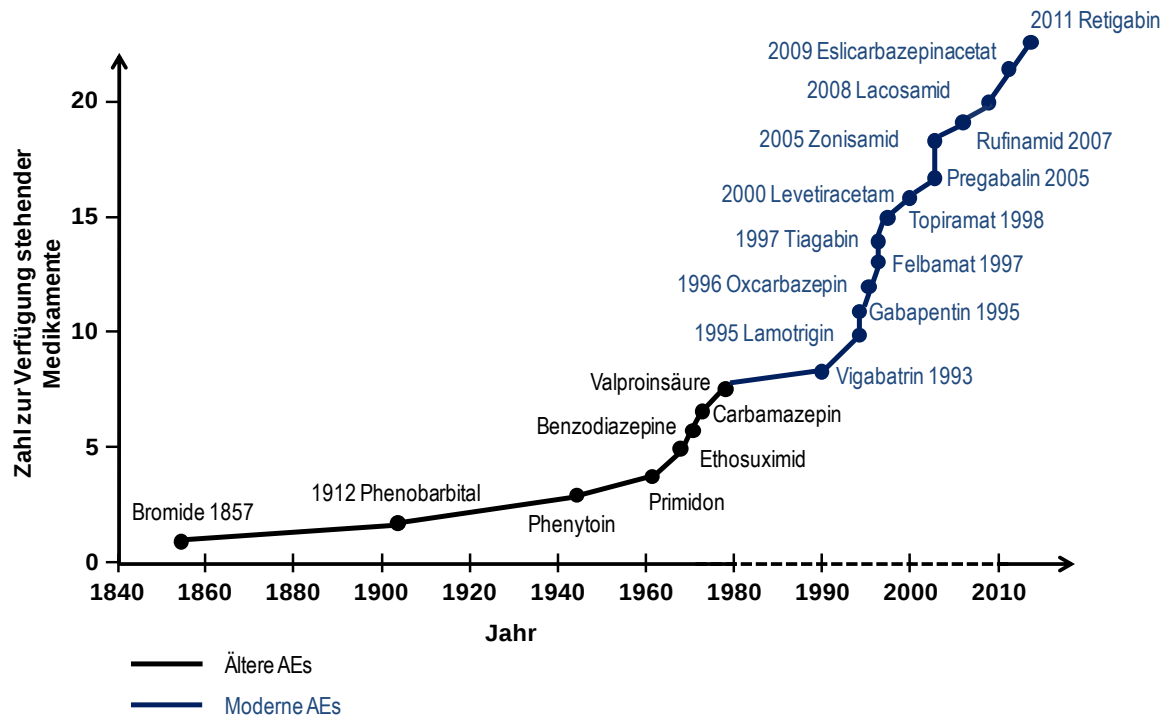
Schließlich greifen AEDs in das glutamaterge System ein. Die Blockierung von Glutamaterezeptoren des AMPA-Typs reduziert die Fähigkeit des Neurons, hochfrequente Aktionspotentiale weiterzuleiten, während die Blockierung von NMDA-Rezeptoren die Weiterleitung niedrig frequenter Aktionspotentiale reduziert.

Es gibt einige wenige bereits zugelassene AEDs, für die unter anderem eine unspezifische Wirkung auf Glutamat-Rezeptoren diskutiert wird (Lees 2000), wobei der Anteil dieser Wirkung am antiepileptischen Potential des jeweiligen AED insgesamt unklar ist. Für Topiramat wurde neben der Wirkung auf die GABAerge Transmission und der Hemmung spannungsabhängiger Natrium-Kanäle eine kompetitive Hemmung von Kainat-, aber nicht AMPA-Rezeptoren beschrieben (Ängelshagen et al. 2003; Braga et al. 2009; Gibbs et al. 2000). Auch Felbamat entfaltet vermutlich einen Teil seiner antiepileptischen Wirkung über Glutamat-Rezeptoren. Konkret handelt sich aber in diesem Fall um eine Bindung und folgend Blockierung von NMDA-Rezeptoren (Rho et al. 1994; Subramaniam et al. 1995). Wie einleitend dargestellt, ist Perampanel der erste, nicht-kompetitive, selektive AMPA-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die anderen bislang in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, werden anderen Wirkprinzipien bzw. –mechanismen zugeordnet (siehe Tabelle 2-A).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Unabhängig von ihrer Wirkungsweise werden AEDs zusätzlich und basierend auf ihrer Entwicklungshistorie in ältere und neuere (moderne) AEDs unterschieden (Kwan et al. 2001). Abbildung 1 veranschaulicht die Anzahl der im Markt verfügbaren AEDs abhängig vom Zeitpunkt ihrer Zulassung.

Abbildung 1: Entwicklung antikonvulsiver Wirkstoffe (Brodie und Sills 2011; Löscher und Schmidt 2011), modifiziert



2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	23.07.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation Fycompa® zugrunde (Eisai Europe Limited 2012).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Länder der Europäischen Union (Europäische Arzneimittelagentur, EMA)	Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	23.07.2012	A
Island	Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	23.07.2012	A
Norwegen	Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	23.07.2012	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Interner Datenbankabruf “International approval status” (Stand Juli 2012) (Eisai Ltd. 2012). Der Wortlaut des Anwendungsgebietes ist der Fachinformation entnommen (Eisai Europe Limited 2012).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Aussagen zum Produkt liegt die Fachinformation Fycompa® Stand Juli 2012 zugrunde (Eisai Europe Limited 2012). Zu Abschnitt 2.1.2 erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken Medline und Cochrane Library, im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Acharya, J.N. Recent advances in epileptogenesis. *Current Science*, 2002; 82, (6) 679-688.
2. Ängelsten, M., Ben-Menachem, E., Rönnebeck, L., Hansson, E. Novel mechanisms of action of three antiepileptic drugs, vigabatrin, tiagabine, and topiramate. *Neurochem.Res.*, 2003; 28, (2) 333-340.
3. Braga, M.F., Aroniadou-Anderjaska, V., Li, H., Rogawski, M.A. Topiramate reduces excitability in the basolateral amygdala by selectively inhibiting GluK1 (GluR5) kainate receptors on interneurons and positively modulating GABA receptors on principal neurons. *J Pharmacol Exp.Ther.*, 2009; 330, (2) 558-566.
4. Brodie, M.J. und Sills, G.J. Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy? *Seizure.*, 2011; 20, (5) 369-375.
5. Chappell, A.S., Sander, J.W., Brodie, M.J., Chadwick, D., Lledo, A., Zhang, D., Bjerke, J., Kiesler, G.M., Arroyo, S. A crossover, add-on trial of talampanel in patients with refractory partial seizures. *Neurology*, 2002; 58, (11) 1680-1682.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2008. http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_001.pdf. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
7. Eisai Europe Limited. Fachinformation Fycompa® (Stand: Juli 2012) (Data on file). 2012.
8. Eisai Inc. Investigator's Brochure Perampanel (Data on file). [12,v1.0]. 2011.
9. Eisai Limited. Fachinformation Zonegran. 2012. www.fachinfo.de. (Letzter Aufruf am 17.07.2012).
10. Eisai Ltd. Datenbankabruf "International approval status" (Data on file). 2012.
11. Gibbs, J.W., Sombati, S., DeLorenzo, R.J., Coulter, D.A. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 1, S10-S16.
12. Hanada, T., Hashizume, Y., Tokuhara, N., Takenaka, O., Kohmura, N., Ogasawara, A., Hatakeyama, S., Ohgoh, M., Ueno, M., Nishizawa, Y. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*, 2011; 52, (7) 1331-1340.

13. Kwan, P., Schachter, S.C., Brodie, M.J. Supplementary Appendix. Supplement to "Drug-resistant epilepsy". N.Engl.J Med, 2011; 365, (10) 919-926.
14. Kwan, P., Sills, G.J., Brodie, M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. Pharmacol Ther, 2001; 90, (1) 21-34.
15. Lees, G.J. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs, 2000; 59, (1) 33-78.
16. Löscher, W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res., 2002; 50, (1-2) 105-123.
17. Löscher, W. und Schmidt, D. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. Epilepsy Res., 1988; 2, (3) 145-181.
18. Löscher, W. und Schmidt, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. Epilepsia, 2011; 52, (4) 657-678.
19. Meldrum, B.S. und Rogawski, M.A. Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics., 2007; 4, (1) 18-61.
20. Ragsdale, D.S. und Avoli, M. Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. Brain Res.Rev., 1998; 26, (1) 16-28.
21. Rho, J.M., Donevan, S.D., Rogawski, M.A. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acidA receptors. Ann.Neurol., 1994; 35, (2) 229-234.
22. Rogawski, M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy Curr., 2011; 11, (2) 56-63.
23. Subramaniam, S., Rho, J.M., Penix, L., Donevan, S.D., Fielding, R.P., Rogawski, M.A. Felbamate block of the N-methyl-D-aspartate receptor. J.Pharmacol.Exp.Ther., 1995; 273, (2) 878-886.
24. Yamaguchi, S., Donevan, S.D., Rogawski, M.A. Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: comparison of GYKI 52466 and NBOX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models. Epilepsy Res., 1993; 15, (3) 179-184.